

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年9月12日 (12.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/074043 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/23, 31/165, 31/20, 31/355,  
31/426, 31/4415, 31/661, 33/06, 33/26, 33/30, 35/78,  
38/16, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 43/00, A23D 9/00(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日清オイ  
リオ株式会社 (THE NISSHIN OIL LIO, LTD) [JP/JP];  
〒104-8285 東京都中央区新川一丁目23番地1号 Tokyo  
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/02442

(22) 国際出願日: 2003年3月3日 (03.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-058097 2002年3月4日 (04.03.2002) JP  
特願2002-260509 2002年9月5日 (05.09.2002) JP

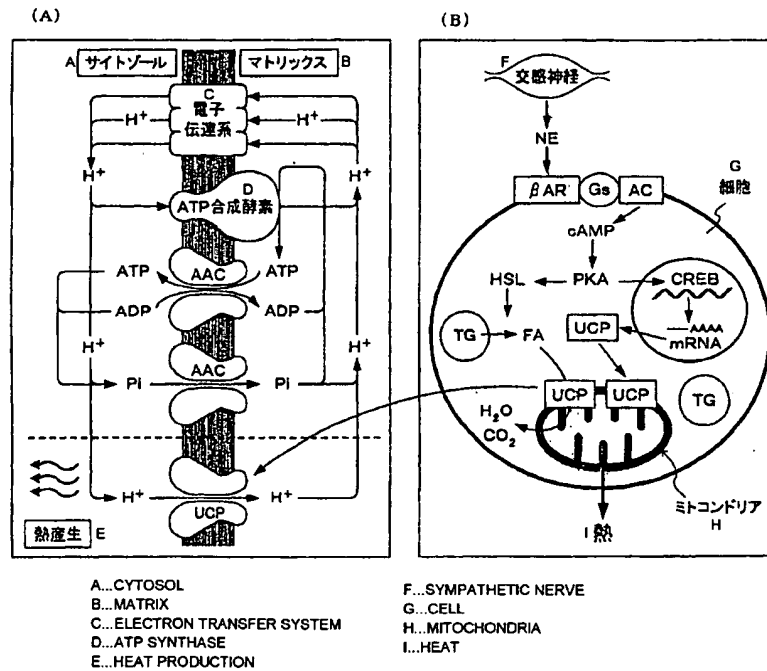
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 篠原 久実 (SHI-  
NOHARA, Hisami) [JP/JP]; 〒239-0832 神奈川県 横須  
賀市 神明町1番地 日清オイリオ株式会社研究所内  
Kanagawa (JP). 野口 修 (NOGUCHI, Osamu) [JP/JP]; 〒  
239-0832 神奈川県 横須賀市 神明町1番地 日清オ  
イリオ株式会社研究所内 Kanagawa (JP). 浅見 文江  
(ASAMI, Fumie) [JP/JP]; 〒236-0057 神奈川県 横浜市  
金沢区能見台4丁目3番16号 7-505 Kanagawa (JP). 嶋田  
初美 (SHIMADA, Hatsumi) [JP/JP]; 〒239-0832 神奈川

[続葉有]

(54) Title: BODY TEMPERATURE ELEVATING AGENTS

(54) 発明の名称: 体温上昇剤



(57) Abstract: It is intended to provide agents for elevating body temperature and foods and drinks for elevating body temperature. Namely, agents for elevating body temperature and foods and drinks for elevating body temperature which contain as the active ingredient a medium chain fatty acid and/or a glycerol fatty acid ester containing a medium chain fatty acid, preferably a medium chain fatty acid triglycerol fatty acid ester.

(57) 要約: 本発明は、体温上昇剤および体温上昇用飲食物等を提供する。本発明は、中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、好ましくは中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤、体温

[続葉有]



県 横須賀市 神明町1番地 日清オイリオ株式会社研究  
所内 Kanagawa (JP). 乾 利之 (INUI,Toshiyuki) [JP/JP];  
〒243-0411 神奈川県 海老名市 大谷4807-7 Kanagawa  
(JP).

(74) 代理人: 正林 真之, 外(SHOBAYASHI,Masayuki et  
al.); 〒171-0022 東京都 豊島区 南池袋3丁目18番34号  
池袋シティハイツ701 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 体温上昇剤

## 5 技術分野

本発明は、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤に関する。更に詳しくは、本発明は、余剰エネルギーを消費し、熱產生することによって、肥満を防ぐ等の働きを持つ脱共役蛋白質（uncoupling protein、以下「UCP」と略す。）の発現を特異的に亢進させる作用を有する、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤に関し、また、油脂組成物、飲食物に関する。

## 背景技術

15 夏季の冷房時や冬季に冷えた身体を温める手段としては、手足のマッサージ等や市販の保温材・剤の使用により血行を促進したり、温かい飲食物の摂取等により体内に熱を取り込む等の方法が挙げられる。またこのために用いるマッサージ剤も開発されている。しかし、これらの方法では、使用直後には一時的に血行が促進され、また身体の温まり感が得  
20 られるが、その効果は持続しない。また、近年、人口の高齢化により、末梢血流障害による冷感、痺れ、疼痛等の症状を訴える患者が増加しており、このような症状に対して障害部位の局所で十分な治療効果を有し、全身への影響が少なく、且つ高齢者に対しても安全性が高く、末梢血流障害によって惹起される冷感、痺れ、疼痛等の症状を治療しうる薬剤の  
25 開発が切望されている。

生体のエネルギー代謝調節系は、摂食調節系とエネルギー消費調節系

とから成っている。そのうち、エネルギー消費調節系は、生命維持のための基礎代謝に使用されるエネルギー消費とそれ以外のエネルギー消費に分けられる。後者として主要なものが非ふるえ熱産生であり、体温維持や過剰摂取エネルギーの消費がその機能的意義としてあげられる。

- 5        この非ふるえ熱産生の惹起機序には、脱共役蛋白質 (Uncoupling protein: 以下、「UCP」という) が関与していることが知られている。UCPは、小型げっ歯類や冬眠動物の褐色脂肪組織に存在する特殊な蛋白質で、ミトコンドリアでの酸化リン酸化を脱共役させて酸化エネルギーを熱として散逸させる熱産生分子として知られており、近年ヒトでも骨格筋をはじめ多くの組織や細胞に発現していることが明らかにされている。(例えば、Saito M, Ohashi A, Nippon Yakurigaku Zasshi, 118, 327-333 (2001) 参照)。従って、UCPを特異的に亢進する物質を探索することが重要な課題となっている。
- 10        一方、中鎖脂肪酸はエネルギー化されやすいことから体脂肪蓄積が少ないことが知られている (例えば、J. Lipid Res. 37, 708-726 (1996)、例えば、Saito M, Ohashi A, Nippon Yakurigaku Zasshi, 118, 327-333 (2001) 参照)。また、ジグリセリドおよびトリグリセリドからなる油脂組成物成分中、分子内に中鎖脂肪酸残基を2つ含有するトリグリセリドを31質量%以上含む油脂組成物が、体脂肪蓄積が少ないことが報告されている (例えば、特開平4-300826号公報、特開平8-60180号公報、特開平10-176181号公報参照)。さらに、ジアシルグリセロールや共役リノール酸がUCPの発現を特異的に亢進させる作用があることが報告されている (例えば、特開2001-64171、特開2001-81026参照)。しかしなが
- 15
- 20
- 25

ら、中鎖脂肪酸トリグリセリドがUCPを特異的に亢進させることや、食餌誘発性体熱産生により体温上昇機能を有すること等は、知られていなかった。

本発明は、体温を上昇させる機能を有する体温上昇剤、体温上昇用飲  
5 食物、およびこれらの原料剤を提供し、また、該体温上昇機能を中心として他の機能を付加した冷え性用剤、女性用剤を提供する。

#### 発明の開示

本発明者らは、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン  
10 脂肪酸エステル、特に中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステル（以下「中鎖脂肪酸トリグリセリド」「MCT」ということがある。）が、体温上昇機能を有することを見出し、本発明を完成させた。

本発明は以下の内容を含む。

(1) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸  
15 エステルを有効成分とする体温上昇剤。

(2) 前記中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの脂肪酸残基の炭素数が6から12である(1)に記載の体温上昇剤。

(3) 前記脂肪酸がカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、及びラ  
20 ウリン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上を有効成分とする(1)または(2)に記載の体温上昇剤。

(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤。

(5) 前記中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン  
25 脂肪酸エステルの脂肪酸残基の炭素数が6から12である(4)に記載の体温上昇剤。

(6) 前記脂肪酸がカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、及びラウリン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上を有効成分とする(4)または(5)に記載の体温上昇剤。

(7) さらに高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、及び下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上のものを含有することを特徴とする(1)から(6)のいずれか1に記載の体温上昇剤。

(8) さらにビタミンB群、ビタミンE、レシチン、ミネラル、及びハーブからなる群より選ばれる1種または2種以上を含有することを特徴とする(1)から(7)のいずれか1に記載の体温上昇剤。

(9) (A) 中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、及び、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上を含有することを特徴とする冷え性用剤。

(10) (A) 中鎖脂肪酸トリグリセリド、及び、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、及び下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上を含有することを特徴とする冷え性用剤。

(11) (A) 中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸

エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上、及び、(C)  $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ $\gamma$ -リノレン酸、  
5 カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄、ビタミンB6、ビタミンE、西洋オトギリ草およびこのエキス、ベニバナおよびこのエキス、サフランおよびこのエキス、並びにレモンバームおよびこのエキスからなる群より選ばれる1種または2種以上を含有することを特徴とする女性用剤。

(12) (A) 中鎖脂肪酸トリグリセリド、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、及び下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上、及び、(C)  $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ $\gamma$ -リノレン酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄、  
10 ビタミンB6、ビタミンE、西洋オトギリ草およびこのエキス、ベニバナおよびこのエキス、サフランおよびこのエキス、並びにレモンバームおよびこのエキスからなる群より選ばれる1種または2種以上を含有することを特徴とする女性用剤。

(13) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇用油脂組成物。  
20

(14) 中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇用油脂組成物。

(15) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有する体温上昇用飲食物。

25 (16) 中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを含有する体温上昇用飲食物。

(17) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とする体温上昇剤原料。

(18) 中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とする体温上昇剤原料。

5 (19) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを体温上昇剤として使用する方法。

(20) 中鎖脂肪酸トリグリセリドを体温上昇剤として使用する方法。

10 (21) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの体温上昇剤の製造のための使用。

#### 図面の簡単な説明

第1図の(A)は、ミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化と脱共役蛋白質(UCP)による脱共役を示す。

15 第1図の(B)は、脂肪の燃焼過程について、脂肪細胞における脱共役蛋白質(UCP)および他の機能の働きの例を示す。

#### 発明の好ましい実施の形態

[用語の説明および脂肪燃焼による体温上昇の機能の説明]

20 以下の説明は「斎藤、別冊・医学のあゆみ、脂肪細胞—基礎と臨床、p75-78, 1999」によるものである。遊離脂肪酸の燃焼は主にミトコンドリアで行われる。UCPはミトコンドリアの酸化的リン酸化を脱共役させる蛋白質である。すなわち、通常ミトコンドリアでは内膜を介したプロトンの電気化学的勾配を介して電子伝達系とATP合成は密に共役  
25 している。UCPはこの濃度勾配を短絡的に解消する特殊なチャンネルであり、これが活性化されると酸化基質の化学エネルギーはATP合成



に利用されず熱へと変換されるのである。すなわち、UCPの発現により遊離脂肪酸の燃焼は促進される。尚、脂肪細胞内における中性脂肪の燃焼過程を第1図に示した。

ここで、UCPには、UCP-1からUCP-3まで確認されている。

- 5 UCP-1は褐色脂肪組織に存在する。しかし、ヒトを含め多くの哺乳動物では成長に伴って減少し、成人では肉眼的に同定することは困難である。一方、UCP-2はヒトの体内に広く存在しており、UCP-3は骨格筋に強く発現している。

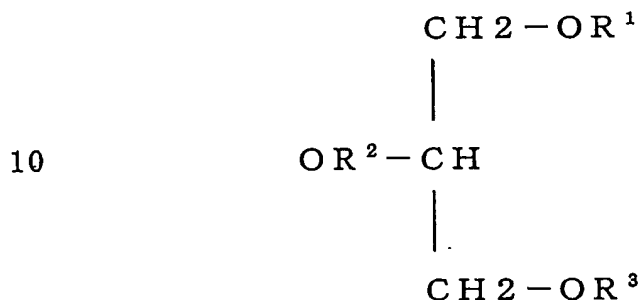
- 10 褐色脂肪組織でのUCP-1による熱生産は、この組織に豊富に分布する交換神経により直接調整されている。すなわち、交換神経の活動亢進によって神経終末より分泌されたノルエピネフリン（NE）が、細胞膜に存在する $\beta$ アドレナリン受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内のcAMP濃度の上昇、プロテインキナーゼの活性化、貯蔵中性脂肪の分解といった一連の反応により脂肪酸を遊離させる。前記遊離脂肪酸はUCP-1を介してミトコンドリアで燃焼される。従って、前記UCPの発現量の増加が体内脂肪の燃焼を促進させる。以下、本発明について詳細に説明する。
- 15

#### [本発明の使用の態様]

- 本発明において中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルとは、下記一般式（I）に示す構成脂肪酸 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 中のいずれか1つ以上が上述した中鎖脂肪酸を含む、炭素数6～24から選ばれる脂肪酸を構成脂肪酸とするグリセリン脂肪酸エステルを示す。詳しくは、下記一般式（I）に示す構成脂肪酸 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 全てを有するトリグリセリン脂肪酸エステル、構成脂肪酸 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 中のいずれか1つが水素であるジグリセリン脂肪酸エステル、いずれか1つのみが構成脂肪酸であるモノグリセリン脂肪酸エステルからなる。さらに、結合する部位によ
- 20
- 25

り  $R^1$  および  $R^3$  に構成脂肪酸を有するジグリセリン脂肪酸エステル、  
 $R^1$  および  $R^2$  に構成脂肪酸を有するジグリセリン脂肪酸エステル、  $R^1$   
 または  $R^3$  のみに構成脂肪酸を有するモノグリセリン脂肪酸エステル、  
 $R^2$  のみに構成脂肪酸を有するモノグリセリン脂肪酸エステルも含まれ  
 5 る。

一般式 (I)



ここで、トリグリセリン脂肪酸エステルにおいて、中鎖脂肪酸を含む  
 15 形態としては、上記一般式 (I) に示す構成脂肪酸  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  全て  
 が上述した中鎖脂肪酸からなるもの、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のいずれか1つの  
 みが炭素数6～24から選ばれる脂肪酸からなるもの、 $R^2$  にのみ炭素  
 数6～24から選ばれる脂肪酸からなるもの、 $R^1$  および  $R^2$  ないし  $R^3$   
 および  $R^2$  が炭素数6～24から選ばれる脂肪酸からなるもの、 $R^1$  お  
 20 よび  $R^3$  が炭素数6～24から選ばれる脂肪酸からなるものがある。構  
 成脂肪酸  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  全てが上述した中鎖脂肪酸の形態を有するもの  
 については中鎖脂肪酸トリグリセリドといい、後に詳述する。

ここで、前記中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの総量に対  
 し、1, 3位の中鎖脂肪酸残基が40質量%以上、好ましくは50質  
 25 量%以上、さらに好ましくは60質量%以上、特に好ましくは70質  
 量%以上、最も好ましくは80質量%以上である場合、例えば経口摂取

した場合の腸管等での分解・吸収が良いため好ましい。

これらの場合、特に中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステル自体、もしくは該中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを高含有させた油脂を原料としたエステル交換処理をすることで得ることができる。

- 5      中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルとして、特に好ましい形態としては、中鎖脂肪酸トリグリセリドを含むことが好ましく、また、中鎖脂肪酸が同量であればMLCTであることが好ましく、さらには脂肪酸の種類や位置を設計した構造体であることが好ましい。

- 含量は中鎖脂肪酸の含量を参考に、必要な機能の強さ等に応じて規定  
10      することができる。例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリドが3～30質量%、好ましくは3～23質量%、好ましくは4～20質量%、さらに好ましくは5～17質量%、特に好ましくは6～15質量%、最も好ましくは7～14質量%、最も特に好ましくは8～13質量%であってもよい。さらには、MLCTの場合は1～80質量%、好ましくは2～7  
15      0質量%、さらに好ましくは3～60質量%、特に好ましくは5～50質量%、最も好ましくは7～20質量%、最も特に好ましくは8～14質量%であってもよい。さらには、吸収性、リパーゼに対する易／難分解性、分散性等の消化吸収機能性やその他の生物化学的機能を付すことを予定して脂肪酸の種類、グリセリンに結合する位置を設計した構造体  
20      （構造油脂）である場合が好ましく、この場合、構造体としては1～80質量%、好ましくは2～70質量%、さらに好ましくは3～60質量%、特に好ましくは5～50質量%、最も好ましくは7～20質量%、最も特に好ましくは8～14質量%であってもよい。

- MLCTは、中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルであり、中  
25      鎖脂肪酸の数が1または2であり、その他が長鎖脂肪酸であるものをいう。本発明においては、中鎖脂肪酸の数や結合している位置によって、

吸収体や体内での機能等が異なるため、これを目的に応じて、適宜調整することが好ましい。吸収性を向上させる場合、1, 3位の一方以上、特に双方に中鎖脂肪酸が結合したMLCTが好ましい。

5 構造油脂は、グリセリンに結合する中鎖脂肪酸以外の脂肪酸の種類や、これらが結合する位置等について設計することができる。好ましい構造油脂として、例えば、1, 3位の一方または双方に中鎖脂肪酸が結合し、2位に特定の脂肪酸が結合したものがあげられる。

特定の脂肪酸としては、特に自然界での存在量等の面からは直鎖脂肪酸が好ましく、さらには直鎖不飽和脂肪酸が好ましく、その中でも特に、  
10 パルミトオレイン酸、オレイン酸、パクセン酸、エルカ酸等の一価不飽和脂肪酸、リノール酸、 $\gamma$ -リノレン酸、ビスホモ  $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸等のn-6系不飽和脂肪酸、 $\alpha$ -リノレン酸、ステアリドン酸、エイコテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等のn-3系不飽和脂肪酸、共役リノール酸、  
15  $\alpha$ -エレオステアリン酸等の共役脂肪酸等が好ましい。

これらの構造油脂の例示としては、M-オレイン酸-M、M- $\alpha$  リノレン酸-M、M- $\gamma$  リノレン酸-M、M-エイコサペンタエン酸-M、M-ドコサペンタエン酸-M、M-ドコサヘキサエン酸-M、M-共役リノール酸-M等を例示することができる。

20 これらのMLCTや構造油脂はエステル交換反応により製造することができ、好ましくは位置特異性を有する酵素を用いて製造することができる。

本発明で使用する中鎖脂肪酸トリグリセリドは、一般にMCT (Medium Chain Triglycerides) と称されるもので、ヤシ油分解脂肪酸  
25 等の炭素数が6~12、好ましくは8~10の飽和脂肪酸から構成される単酸基または混酸基トリグリセリドである。例えばカプリル酸 (C

8) /カプリン酸 (C 1 0) = 6 0 ~ 7 5 / 2 5 ~ 4 0 (重量比) のトリグリセリドが使用できる。該トリグリセリドは前記中鎖脂肪酸とグリセリンとを常法によりエステル化反応せしめて製造できるが、市販品の利用が至便である。

- 5      また、中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有する油脂組成物としては、通常の食用油脂、例えば大豆油、菜種油、高オレイン酸菜種油、コーン油、ゴマ油、ゴマサラダ油、シソ油、亜麻仁油、落花生油、紅花油、高オレイン酸紅花油、ひまわり油、高オレイン酸ひまわり油、綿実油、ブドウ種油、マカデミアナッツ油、ヘーゼルナッツ油、カボチャ種子油、クルミ油、椿油、茶実油、エゴマ油、ボラージ油、オリーブ油、米糠油、小麦胚芽油、パーム油、パーム核油、ヤシ油、カカオ脂、牛脂、ラード、鶏脂、乳脂、魚油、アザラシ油、藻類油、品質改良によって低飽和化されたこれらの油脂およびこれらの水素添加油脂、分別油脂等が挙げられる。
- 10      ここで、本発明の体温上昇剤に含有されている中鎖脂肪酸とは、炭素数が 6 ~ 1 2 の脂肪酸が好ましく、例としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸が挙げられる。また、炭素数が 8 ~ 1 0 の飽和脂肪酸、特にカプリル酸およびカプリン酸が好ましい。

- 20      中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルは天然、合成でも得られるが、例えば、炭素数 6 ~ 1 2 の中鎖脂肪酸を構成脂肪酸として有するパーム油、パーム核油やヤシ油等の油脂を原料として、エステル交換処理により製造することができるが、その限りではない。エステル結合反応の条件も特に限定しないが、例えば無触媒かつ無溶剤にて、加圧下で反応して得ることができる。もちろん、触媒や溶剤を用いた反応によっても、本発明の中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを得ることが可能である。また、遺伝子組み換え植物の油糧種子から中鎖脂肪酸を
- 25

- 含むグリセリン脂肪酸エステル自体を得る、または、遺伝子組み換え植物の油糧種子から得られた中鎖脂肪酸を原料にして、中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを製造することも可能である。また、酵素を用いた酵素反応によっても得ることが可能である。油脂の風味・色・安全
- 5 全面や経口摂取を考えた場合、酵素によるエステル交換処理により製造することが好ましいが、これに限定するものではない。また、得られたエステル交換油脂の1、3位の脂肪酸と2位の脂肪酸の組成に偏りがあってもなくてもよいが、特に1、3位の脂肪酸が多いほど分解等が好適である傾向があるため好ましい。
- 10 上述の通り、炭素数6～12の中鎖脂肪酸を構成脂肪酸として有するパーム核油やヤシ油等の油脂を原料とし、脂質分解酵素（リパーゼ）を用いたエステル交換処理をする方法が挙げられる。酵素としては、アルカリゲネス属、キャンディダ属、リゾプス属、ムコール属またはシュードモナス属由来のリパーゼや、肝臓由来のホスホリパーゼA等が挙げら
- 15 れるが、特にキャンディダ属またはリゾプス属由来のリパーゼが好ましい。さらに、酵素は条件によって適宜その種類を選択することができる。
- 脂質分解酵素を用いてエステル交換反応を行う方法は特に限定されないが、具体的方法例を次に挙げる。脂質分解酵素の活性が十分に発揮される反応温度である40～100℃の範囲に調温する。これに脂質分解
- 20 酵素を原料混合物に対して0.005～10質量%の割合で添加し、2～48時間の範囲でエステル交換反応を行う。この反応は常圧下で窒素気流中で行うことが望ましい。反応の完了はガスクロマトグラフィーにより反応生成物のトリグリセリド組成を測定することにより確認する。
- 反応生成物は水洗、乾燥の後、常法にて脱色、脱臭する。なお、中鎖脂肪酸
- 25 脂肪酸を使用した場合は、反応の停止後に遊離脂肪酸を薄膜式エバポレーターによって除去しておくことが好適である。

本発明の体温上昇剤は精製等された中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを配合することでも、また、これらを含む油脂等を配合・混合することでも製造することができる。

本発明の体温上昇剤全体に対する中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの含量は体温上昇作用を有する程度含有すれば特に制限されない。ここで、有効成分として含有するとは、そのUCP発現の亢進を発揮する程度に含有するということであるが、その含量は特に制限されず、摂取の頻度、摂取量、使用の目的によって適宜調整すれば良い。特に限定されないが、例えば、1質量%以上、好ましくは5質量%以上、より好ましくは5～99.9質量%、さらに好ましくは10～99.9質量%、特に好ましくは14～99.9質量%である。

中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルは、つまり中鎖脂肪酸の存在により、各機能が発生する。ここで、その含量やグリセリン脂肪酸エステルの構造により、その効果の特徴も異なる。

含量については、機能を得られる範囲であることが必要であり、好ましくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが好ましい。

さらには、構造によって吸収経路の違い等により、その効果の強さ、時間的な特徴（即効性、持続性）、他の要因の発生等が異なる。この構造の違いを利用して、機能の強さ、時間的特徴等の設計や、安全性の設計を行うことができる。例えば、グリセリンに少なくとも1以上の中鎖脂肪酸が結合している脂肪酸エステルや、特に中鎖脂肪酸の結合する位置や他の脂肪酸の種類を特定して設計されたグリセリン脂肪酸エステル

(以下、「構造体」「構造油脂」という)を例示することができる。MLCTや構造体(油脂)を含有する製剤等における中鎖脂肪酸、該MLCTや構造油脂の含量は上記を参考とすることができる。

- 5 ここで、上述したが、中鎖脂肪酸の含量は機能を得られる範囲であることが必要であり、好ましくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが好ましい。

- 10 上記視点から検討すると、例えば、長期摂取や体質改善を目的とする場合には、全脂肪酸に占める中鎖脂肪酸の割合が3～23質量%、好ましくは4～20質量%、さらに好ましくは5～17質量%、特に好ましくは6～15質量%、最も好ましくは7～14質量%、最も特に好ましくは8～13質量%であってもよい。

- 15 尚、本発明である中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの効果と前記発明を剤として使用する場合の含量との関係について動物実験を行ったところ以下のものであった。すなわち、長鎖脂肪酸100質量%、中鎖脂肪酸100質量%および中鎖脂肪酸25質量%の実験食を与えたもののUCP-2の発現量を比較した。その結果、長鎖脂肪酸100質量%に比較し他の2種類の実験食を与えたものはUCP-2の発現量が顕著であった。しかし、中鎖脂肪酸100質量%と、中鎖脂肪酸25質量%の実験食を与えたものの間ではUCP-2の発現量に有意差はなかった。すなわち、本発明の主たる成分である中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの含量は、その効果を発揮できる程度に含有すれば良い。
- 20

- 25 また、該体温上昇剤は中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを主要成分とする場合が好ましい。ここで、当然にその他の成分として後述する製剤を構成する成分を配合することも



できる。

- ここで、本発明の体温上昇剤は、ヒト及び動物に対し、医薬品、医薬部外品等として経口的及び非経口的に安全に投与できる。非経口的投与としては、例えば静脈注射、動脈注射、筋肉注射、皮下注射、皮内注射、  
5 腹腔内注射、脊髄内注射、硬膜外注射、経皮投与、経肺投与、経鼻投与、経腸投与、口腔内投与、経粘膜投与等が挙げられ、その剤形としては、例えば注射剤、坐剤（肛門座剤、尿道座剤、膣座剤など）、外用液剤（注入剤、含漱剤、洗口剤、湿布剤、吸入剤、噴霧剤、エアゾール剤、浣腸剤、塗布剤、清拭剤、消毒剤、点鼻剤、点耳剤など）、貼付剤、  
10 皮吸収テープ、皮膚外用剤、軟膏剤（パスタ剤、リニメント剤、ローション剤など）などが挙げられる。また、経口投与製剤としては、例えば、内服用錠剤（素錠、糖衣錠、コーティング錠、腸溶錠、チュアブル錠など）、口腔内錠剤（バッカル錠、舌下錠、トローチ錠、付着錠など）、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤、軟カプセル剤など）、顆粒剤（コーテ  
15 イングした物、丸剤、トローチ剤、液剤、またはこれらの製剤学的に許容され得る徐放化製剤など）などが挙げられる。経口投与用液剤としては、例えば、内用水剤、振とう合剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、エリキシル剤、浸剤、煎剤、リモナーデ剤などが挙げられるが、これらの形態に特に限定されない。
- 20 これらの製剤は公知の製剤学的製法に準じ、製剤として薬理学的に許容され得る基剤、担体、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等と共に医薬組成物として投与される。

- これらの製剤に用いる担体や賦形剤としては、例えば糖類（乳糖、白糖、ブドウ糖等）、デンプン（トウモロコシ、馬鈴薯、コムギ）、マンニ  
25 トール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、結晶セルロース、微結晶セルロース、カンゾウ粉末、ゲンチアナ粉末などが挙

げられる。

これらの製剤に用いる結合剤としては、例えばデンプン、トラガント  
ゴム、ゼラチン、シロップ、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテ  
ル、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセ  
5 ルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどが挙げ  
られる。

これらの製剤に用いる崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチ  
ン粉末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセ  
ルロースカルシウム、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナト  
10 リウム、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

これらの製剤に用いる滑沢剤としては例えばステアリン酸マグネシウ  
ム、タルク、水素添加植物油、マクロゴールなどが挙げられる。

これらの製剤に用いる着色剤としては医薬品に添加することが許容さ  
れているものを、それぞれ用いることができる。

15 また、注射剤を調製する場合は、必要に応じて、pH 調節剤、緩衝剤、  
安定化剤、可溶化剤などを添加して、常法により各注射剤とする。

錠剤、顆粒剤を調製する場合は、必要に応じて、白糖、ゼラチン、ヒ  
ドロキシプロピルセルロース、精製セラック、ゼラチン、グリセリン、  
ソルビトール、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒ  
20 ドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、フタル酸  
セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレー  
ト、メチルメタクリレート、メタアクリル酸重合体などで被膜しても良  
いし、2つ以上の層で被膜しても良い。さらにエチルセルロースやゼラ  
チンのような物質のカプセルでも良い。

25 外用剤の形態としては、経皮投与用または口腔内あるいは経鼻などの  
経粘膜投与用の固体、半固体、半固体状、または液状の製剤が挙げられ

る。

液状製剤としては、例えば製剤学的に許容される乳剤あるいはローション剤などの乳濁剤、外用チンキ剤、経粘膜投与用液剤などが挙げられる。この製剤は通常用いられる希釈剤としては、例えばエタノール、油分、乳化剤などを含む。

半固体製剤としては、例えば油性軟膏、親水性軟膏などの軟膏剤が挙げられる。この製剤は通常用いられる基剤あるいは担体として、例えば、水、ワセリン、ポリエチレングリコール、油分、界面活性剤などを含む。

半固体あるいは固体製剤としては、例えば硬膏（ゴム膏、プラスターなど）、フィルム剤、テープ剤、あるいはパップ剤などの経皮投与用または経粘膜（口腔内、経鼻）投与用の貼付剤などが挙げられる。この製剤は通常用いられる基剤あるいは担体として、例えば天然ゴム、ブタジエンゴム、SBR、SISなどの合成ゴムなどのゴム系高分子、ゼラチン、カオリン、酸化亜鉛などの泥状化剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウムなどの親水性高分子、アクリル樹脂、流動パラフィンなどの粘着付与剤、水、その他の油分、界面活性剤を含む。

これらの製剤は、さらに安定化剤、溶解補助剤、経皮吸収促進剤のような補助剤、あるいは芳香剤、防腐剤などの添加剤などを用いても良い。

本発明の体温上昇剤は、上述の通り中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とし、その用途は任意であるが、例えば、医薬品、医薬部外品、医療食品、健康食品等の広い分野で、体温上昇剤として、または原料として用いることができる。この時、本発明の体温上昇剤への配合量は、用途、投与形態、投与対象の種類、年齢、性別、体重、症状の程度、健康状態などの条件により異なるので、一概に規定されないが、体温上昇機能を発揮する程

度に含有する。

本発明の体温上昇剤は上述したような体温上昇効果を有する。すなわち、本発明の体温上昇剤を直接または間接的に経口および／または非経口的に投与することで、その体温上昇効果を享受することができる。さらには、継続的な摂取をすることで、より好適な効果を得ることができる。本発明の体温上昇剤の配合量は、一概には規定されず、構成脂肪酸の種類、使用する期間、量、使用対象の年齢、性別、体重、直接経口摂取するのか、原料として配合するのか等を踏まえ、必要とする効果の強さに応じて適宜決めればよい。

10 食餌誘発性体熱産生には、脱共役機能が関与していることが知られている（斎藤、別冊・医学のあゆみ、脂肪細胞—基礎と臨床、p. 75—78, 1999）。脱共役とは、生体内の酸化的リン酸化において、電子伝達で得られたエネルギーがATP合成反応に共役することを阻害することをいい、ATP合成に共役される化学エネルギーを熱エネルギーに変換する点で重要な生体機能の1つである。UCPは、生体内に存在する脱共役物質として、かかる脱共役機能の中心的役割を担っている。本発明の体温上昇剤は上述したような脱共役蛋白質発現亢進効果を介した体温上昇機能を有している。

ここで、脱共役蛋白（UCP）とは小型げっ歯類や冬眠動物の褐色脂肪組織に存在する特殊な蛋白質で、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化を脱共役させて酸化エネルギーを熱として散逸させる熱産生分子として知られており、近年ヒトでも骨格筋をはじめ多くの組織や細胞に発現していることが明らかにされている。UCPには、同族体が確認されており、組織・細胞によって分布が異なっている（Saito M, Ohashi A, Nippon Yakurigaku Zasshi, 118, 327—333 (2001))。本発明における脱共役蛋白質発

現亢進とは、脱共役蛋白質の遺伝子発現量が通常に比べ高められている状態のことをいい、分子生物学的手法により評価することができる。分子生物学的手法とは、組織・細胞より全RNAを抽出した後、逆転写酵素（RT：Reverse transcriptase）を用いてDNAに変換し、PCR（polymerase chain reaction）法を定量的に行う、定量RT-PCR法のことを言う。

本発明の体温上昇剤の脱共役蛋白質発現亢進効果は、定量RT-PCR法による試験法で評価することができる。この評価方法によれば、体温上昇剤を投与していないラットの肝臓と比較して2：5～5倍、ラット脂肪組織で1.2～3倍の優れた脱共役蛋白質発現亢進効果を有することがわかっている。

本発明の体温上昇剤は、余剰エネルギーをスムーズに消費し、熱産生することによって肥満等の生活習慣病の予防および／または改善効果や、体脂肪が蓄積されにくくなる低蓄積効果を有する。

本発明品は上述のような体温上昇作用を奏することから、肥満予防効果や肥満改善効果、体脂肪低蓄積効果等の直接的な効果と共に、これら効果を介した糖尿病・動脈硬化・高脂血症・高血圧等の生活習慣病に対する予防および／または改善効果や痩身効果が期待される。

本発明の体温上昇剤には、その効果を相加および／または相乗的に上げるものとして高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、シアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上を配合することができる。これにより、体温上昇機能を向上させることができること、さらに進んで冷え性に対して効果的であり、さらにはPM Sの一症状に対しても好適な効果を有する。

更には、γ-リノレン酸、ジホモγ-リノレン酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄等のミネラル塩類、ビタミンB 6、ビタミンE等のビタミン類、西洋オトギリ草、ベニバナ、サフラン、レモンバーム等の乾燥ハーブおよびそれらのエキス類からなる群より選ばれる1種または2種以上を配合することができる。これらを配合することによる、単に体温を上昇させるだけでなく、これらの成分の有する機能を併せ持つことにより更に好ましい態様である。体温上昇により効果が向上することが期待され、また、経口摂取等する場合において爽やかである等の効果も有する。さらには、特に女性のPMSの症状の多くに対応することができる成分であるため、これらを含む女性用剤としても好適である。

本発明の好ましい形態として、中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤に関する。中鎖脂肪酸トリグリセリドについては上述の通りである。

本発明の体温上昇剤について、特に好ましい形態である中鎖脂肪酸トリグリセリドを用いた場合、その含量は特に限定されないが、例えば、0.5質量%以上、好ましくは3質量%以上、より好ましくは3~99.9質量%、さらに好ましくは5~99.9質量%、特に好ましくは8~99.9質量%、最も特に好ましくは15~99.9質量%である。

また、主要成分として含む場合、50~99.9質量%、好ましくは70~99.9質量%、さらに好ましくは90~99.9質量%を例示することができる。

中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルは、つまり中鎖脂肪酸の存在により、各機能が発生する。ここで、その含量やグリセリン脂肪酸エステルの構造により、その効果の特徴も異なる。

含量については、機能を得られる範囲であることが必要であり、好ましくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが好ましい。

- 5      さらには、構造によって吸収経路の違い等により、その効果の強さ、時間的な特徴（即効性、持続性）、他の要因の発生等が異なる。この構造の違いを利用して、機能の強さ、時間的特徴等の設計や、安全性の設計を行うことができる。例えば、グリセリンに少なくとも1以上の中鎖脂肪酸が結合している脂肪酸エステル（以下、「MLCT」という）や、  
10   特に中鎖脂肪酸の結合する位置や他の脂肪酸の種類を特定して設計されたグリセリン脂肪酸エステル（以下、「構造体」「構造油脂」という）を例示することができる。MLCTや構造体（油脂）を含有する製剤等における中鎖脂肪酸、該MLCTや構造油脂の含量は上記を参考とすることができる。

- 15   ここで、上述したが、中鎖脂肪酸の含量は機能を得られる範囲であることが必要であり、好ましくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが好ましい。

- 20   上記視点から検討すると、例えば、長期摂取や体質改善を目的とする場合には、全脂肪酸に占める中鎖脂肪酸の割合が3～23質量%、好ましくは4～20質量%、さらに好ましくは5～17質量%、特に好ましくは6～15質量%、最も好ましくは7～14質量%、最も特に好ましくは8～13質量%であることが好ましい。

- 25   本発明の体温上昇剤は、上述の通り中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とし、その用途は任意であるが、例えば、医薬品、医薬部外品、医療食品、健康食

品等の広い分野で、体温上昇剤として、または原料として用いることができる。この時、本発明の体温上昇剤への配合量は、用途、投与形態、投与対象の種類、年齢、性別、体重、症状の程度、健康状態などの条件により異なるので、一概に規定されないが、体温上昇機能を発揮する程度に含有する。また、本発明の体温上昇機能を含有する各種機能を有する製剤は、当然、主に肥満等の生活習慣病に対する予防および／または治療に効果等の機能を発揮する程度に含有する。また、本発明の体温上昇剤は、上述の通り好ましい形態として中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とし、その用途は任意であるが、例えば、医薬品、医薬部外品、医療食品、健康食品等の広い分野で、体温上昇剤として、または原料として用いることができる。この時、本発明の体温上昇剤への配合量は、用途、投与形態、投与対象の種類、年齢、性別、体重、症状の程度、健康状態などの条件により異なるので、一概に規定されないが、体温上昇機能を発揮する程度に含有する。

15 本発明は中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇用油脂組成物に関する。また、好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇用油脂組成物に関する。

20 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルは油脂類から得ることができ、また、油脂類への溶解性が良好であることから、本発明の体温上昇剤、下記に示す体温上昇剤用飲食物の好適な一形態として、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有する油脂組成物があげられる。また、中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを製造する場合において、該油脂組成物が製造されているため好適である。

25 該油脂組成物における中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグ



リセリン脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルの  
含量は剤としての利用である場合は剤の含量であり、飲食物としての使  
用である場合は飲食物の含量である。ここで、調理用油脂として使用す  
る場合においては、飲食物への使用量によってその含量は異なるが、例  
5 えば10～90質量%、好ましくは20～80質量%以上、さらに好ま  
しくは30～70質量%以上を例示することができる。調理用としての  
場合、油はね、油煙等の調理適性の面から、あまり高濃度にすることは  
好ましくないため、使用量等との調整が必要である。

中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エス  
10 ルは、つまり中鎖脂肪酸の存在により、各機能が発生する。ここで、そ  
の含量やグリセリン脂肪酸エステルの構造により、その効果の特徴も異  
なる。

含量については、機能を得られる範囲であることが必要であり、好ま  
しくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好  
15 ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが  
好ましい。

さらには、構造によって吸収経路の違い等により、その効果の強さ、  
時間的な特徴（即効性、持続性）、他の要因の発生等が異なる。この構  
造の違いを利用して、機能の強さ、時間的特徴等の設計や、安全性の設  
20 計を行うことができる。例えば、グリセリンに少なくとも1以上の中鎖  
脂肪酸が結合している脂肪酸エステル（以下、「MLCT」という）や、  
特に中鎖脂肪酸の結合する位置や他の脂肪酸の種類を特定して設計され  
たグリセリン脂肪酸エステル（以下、「構造体」「構造油脂」という）を  
例示することができる。MLCTや構造体（油脂）を含有する製剤等に  
25 おける中鎖脂肪酸、該MLCTや構造油脂の含量は上記を参考とすること  
ができる。

ここで、上述したが、中鎖脂肪酸の含量は機能を得られる範囲であることが必要であり、好ましくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが好ましい。

5      上記視点から検討すると、例えば、長期摂取や体質改善を目的とする場合には、全脂肪酸に占める中鎖脂肪酸の割合が3～23質量%、好ましくは4～20質量%、さらに好ましくは5～17質量%、特に好ましくは6～15質量%、最も好ましくは7～14質量%、最も特に好ましくは8～13質量%であることが好ましい。

10      該油脂組成物の形態としては、液状、固体状、半固体状のいずれでも良く、特に制限されない。また、本発明の油脂組成物は、上記体温上昇剤の一形態でもあり、また、下記体温上昇用飲食物の一形態であり、また、これらに配合する原料としての形態でもある。また、調理用としても使用でき、このように使用した結果、飲食物に含有されるため、間接的に飲食物へも影響を与える。

本発明の油脂組成物は、上述の通り中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを含有する油脂を原料として、これをエステル交換処理することで得ることができ、また、遺伝子組換の技術を用いて、本発明の油脂組成物を生産するように品種改良した植物、例えば大豆、菜種、コーン、  
20      ヤシ、パーム、オリーブ、亜麻仁、ひまわり、紅花、つばき、綿実、クヘア等から抽出によって得ることも可能である。

上記のようにして得られる本発明の油脂組成物は、そのまま、もしくは調理用油脂組成物に通常用いられる添加剤を配合して、調理用油脂組成物として使用することができる。

25      かかる添加剤としては、保存安定性向上、酸化安定性向上、熱安定性向上、低温化での結晶抑制等を目的としたポリグリセリン脂肪酸エステ

ル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。  
また、当然に、上記体温上昇剤において添加することができる添加剤等  
も配合することができる。

5 本発明の油脂組成物は、菜種油、コーン油、紅花油、大豆油といった  
一般に市販されている通常の食用油と同等あるいはそれ以上の風味を持  
ち、炒め物、揚げ物、マリネなどの調理に使用できることはもちろんの  
こと、油脂を含有する食品であるドレッシング、マヨネーズ、マーガリ  
ン、菓子類、ケーキ、飲料等にも使用可能である。調理品の種類によっ  
て風味の特性は異なるが、素材の味を生かしたさっぱりとした料理を作  
10 ることが可能である。また、フライ調理時における油のハネ度合いは、  
通常の食用油と同等あるいはそれ以下である。

本発明は、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂  
肪酸エステルを含有する体温上昇用飲食物に関し、好ましくは中鎖脂肪  
酸トリグリセリン脂肪酸エステルを含有する体温上昇用飲食物に関する。  
15 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、  
好ましくは中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを含有する飲食物  
は、飲食によって好適に経口摂取され、体温上昇作用を奏するため好ま  
しい形態である。

中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステ  
20 ル、好ましくは中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルに体温上昇効  
果を発現させる好ましい形態として経口摂取があげられ、特に日常継続  
的に摂取するためには飲食物の形態が好ましい。体温上昇剤用飲食物と  
して、含量は上述の通り摂取の回数、量等によって調整することができ  
特に制限されないが、中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルの場合、  
25 例えば、0.2～50質量%、好ましくは0.5～40質量%、さらに  
好ましくは1～20質量%、特に好ましくは2～10質量%、また、中

鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルの場合、例えば0.1～30質量%、好ましくは0.2～20質量%、さらに好ましくは0.5～10質量%、特に好ましくは1～5質量%を例示することができる。

ここで、前記体温上昇剤や体温上昇剤用飲食物において、中鎖脂肪酸、  
5 または、中鎖脂肪酸と中鎖脂肪酸残基の総量によっても規定することが  
き、その好適な含量としては、中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステ  
ルの含量から換算することができる。

中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステ  
ルは、つまり中鎖脂肪酸の存在により、各機能が発生する。ここで、そ  
10 の含量やグリセリン脂肪酸エステルの構造により、その効果の特徴も異  
なる。

含量については、機能を得られる範囲であることが必要であり、好ま  
しくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好  
ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが  
15 好ましい。

さらには、構造によって吸収経路の違い等により、その効果の強さ、  
時間的な特徴（即効性、持続性）、他の要因の発生等が異なる。この構  
造の違いを利用して、機能の強さ、時間的特徴等の設計や、安全性の設  
計を行うことができる。例えば、グリセリンに少なくとも1以上の中鎖  
20 脂肪酸が結合している脂肪酸エステル（以下、「MLCT」という）や、  
特に中鎖脂肪酸の結合する位置や他の脂肪酸の種類を特定して設計され  
たグリセリン脂肪酸エステル（以下、「構造体」「構造油脂」という）を  
例示することができる。MLCTや構造体（油脂）を含有する飲食物等  
における中鎖脂肪酸、該MLCTや構造油脂の含量は上記を参考とする  
25 ことができる。

ここで、上述したが、中鎖脂肪酸の含量は機能を得られる範囲である

ことが必要であり、好ましくは前記範囲であって、かつ、人体への悪影響の可能性が低いほど好ましく、さらには商業上または工業上、できるだけ低含量であることが好ましい。

ここで、本発明の体温上昇用飲食物の形態としては、特に制限はないが、例えば、飲食物が、飲料、栄養ドリンク、菓子、加工食品、油脂類、乳製品、レトルト食品、レンジ食品、冷凍食品、調味料、健康補助食品等の形態が挙げられ、形状・性状も特に制限されず、固体状、半固体状、ゲル状、液体状、粉末状等いずれでもよく、また、錠剤、カプセル剤、液剤、顆粒剤等いずれでも良い。

また本発明の体温上昇用飲食物には、各種機能の向上等を目的として、その他の生理活性成分等を配合することができる。抗酸化成分、油性成分、栄養強化のための各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類等が挙げられる。抗酸化成分としては、特に制限は無いが、例えば、トコフェロール類およびそれらの誘導体、トコトリエノール類およびそれらの誘導体、セサミン、エピセサミン、セサミノール、セサモリン、セサモール等のリグナン類およびそれらの配糖体、 $\beta$ -カロチン等のカロテノイド類及びその誘導体、没食子酸やエラグ酸等のタンニン類及びそれらの誘導体、フラボン、カテキン、ケルセチン、ロイコアントシアニン等のフラボノイド類、ユビキノンやビタミンK等のキノン類、オリザノール等のフェルラ酸誘導体、オリーブ抽出物等が挙げられる。栄養強化のための各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類等の種類については特に制限はないが、食品添加物公定書に定められるものが望ましい。

本発明の体温上昇用飲食物について、下記に具体例を列記するが、本発明はこれらに制限されるものではない。本発明の体温上昇用飲食物としては、その形態等について特に制限はないが、例えば、おかき、煎餅、おこし、饅頭、飴等の和菓子、クッキー、ビスケット、クラッカー、パ

イ、カステラ、ドーナッツ、プリン、スポンジケーキ、ワッフル、バタークリーム、カスタードクリーム、シュークリーム、チョコレート、チョコレート菓子、キャラメル、キャンデー、チューインガム、ゼリー、ホットケーキ、パン、菓子パン等の各種洋菓子、ポテトチップ等のスナック菓子、アイスクリーム、アイスキャンデー、シャーベット等の氷菓、

5 乳酸飲料、乳酸菌飲料、濃厚乳性飲料、果汁飲料、果肉飲料、機能性飲料、炭酸飲料等の清涼飲料水、緑茶、紅茶、コーヒー、ココア等の嗜好品およびこれらの飲料、発酵乳、加工乳、チーズ等の乳製品、豆乳、豆腐等の大豆加工食品、ジャム、果実のシロップ漬、フラワーペースト、

10 ピーナツペースト、フルーツペースト等のペースト類、漬物類、うどんの麺、パスタ等の穀物製品類、ハム、ソーセージ、ベーコン、ドライソーセイジ、ビーフジャーキー、ハンバーグ等の畜肉製品類、魚肉ハム、魚肉ソーセージ、かまぼこ、ちくわ、はんぺん等の魚貝類製品、魚、貝等の干物、鰹、鯖、鰺等の各種節、ウニ、イカ等の塩辛、スルメ、魚等

15 のみりん干、鮭等の燻製品、のり、小魚、貝、山菜、椎茸、昆布等の佃煮、カレー、シチュー等のレトルト食品、みそ、醤油、ソース、ケチャップ、プイヨン、焼肉のタレ、カレールー、シチューの素、スープの素、だしの素等の各種調味料、米飯類、油脂やマーガリン、ショートニング、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂加工品や、油脂を含有する各種レン

20 ジおよび冷凍食品等が挙げられる。特に、継続的な摂取という面からは、米飯や各種調味料や、油脂やマーガリン、ショートニング、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂加工品が好ましいといえる。また、形状・性状も特に制限されず、固体状、半固体状、ゲル状、液体状、粉末状等いずれでもよく、また、健康補助飲食料等として使用される場合等の錠剤、ソ

25 フトカプセルやハードカプセルに充填・加工したカプセル剤、液剤、顆粒剤等いずれでも良い。

特に好ましい形態としては油脂組成物の形態の飲食物であり、また、該油脂組成物を用いて調理された飲食物であり、配合された飲食物である。上述の通り、中鎖脂肪酸トリグリセリド等が油脂類であることや、中鎖脂肪酸トリグリセリドの製造の過程において得ることができるため、

5 使用性、安定性、製造性等に優れている。

また、上述の通り、前記体温上昇剤や油脂組成物を配合することもできる。また、該油脂組成物を用いて調理することで得ることもできる。また、特に、飲食物に含まれる脂質分が該肝臓用体温上昇剤、油脂組成物等で構成されている場合、その効果は好適である。

10 本発明は中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とする体温上昇剤原料に関し、特に中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とする体温上昇剤原料に関する。

本発明の体温上昇剤等は中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含む

15 グリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とし、特に中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とし、これにより体温上昇作用を有する。よって、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを、特に中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有するものは体温上昇剤の原料として好適であり、特に高濃度に含有するものは原料

20 剤として好適である。含量は特に制限されないが、例えば、50～99.9質量%、好ましくは70～99.9質量%、さらに好ましくは90～99.9質量%を例示することができる。

中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルは、つまり中鎖脂肪酸の存在により、各機能が発生する。ここで、その

25 含量やグリセリン脂肪酸エステルの構造により、その効果の特徴も異なる。

さらには、構造によって吸収経路の違い等により、その効果の強さ、時間的な特徴（即効性、持続性）、他の要因の発生等が異なる。この構造の違いを利用して、機能の強さ、時間的特徴等の設計や、安全性の設計を行うことができる。例えば、グリセリンに少なくとも1以上の中鎖脂肪酸が結合している脂肪酸エステル（以下、「MLCT」という）や、  
5 特に中鎖脂肪酸の結合する位置や他の脂肪酸の種類を特定して設計されたグリセリン脂肪酸エステル（以下、「構造体」「構造油脂」という）を例示することができる。

本発明は中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤に関し、特に中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤に関する。また、これらを含む油脂組成物および飲食物に関する。これらの中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル等は体温上昇効果に優れている。また、本発明における中鎖脂肪酸および／または  
10 は中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、特に中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルは、天然植物から得たもの、人工的に得られたもの、何れも好適に使用でき、特に体温上昇剤原料とする場合、その純度は高いものほど好ましい。

本発明において、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルが体温上昇機能を有することが見出されているが、この機能をさらに増強、補完することで、より好ましい体温上昇剤とすることができる。

すでに述べたが、本発明の体温上昇剤には、その効果を相加および／または相乗的に上げるものとして高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂  
25



体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上を配合することができる。これにより、体温上昇機能を向上させることができること、さらに進んで冷え性に対して効果的であり、さらにはPMSの一症状に対しても好適な効果を有する。

- 5 特に、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルとは特性が異なる体温上昇特性を有するものを組み合わせることで、例えば体温上昇速度や体温上昇持続期間、体温上昇部位等を調整するように設計することができる。

- さらには、γ-リノレン酸、ジホモγ-リノレン酸、カルシウム、  
10 マグネシウム、亜鉛、鉄等のミネラル塩類、ビタミンB6、ビタミンE等のビタミン類、西洋オトギリ草、ベニバナ、サフラン、レモンバーム等の乾燥ハーブおよびそれらのエキス類からなる群より選ばれる1種または2種以上を配合することができる。これらを配合することによる、単に体温を上昇させるだけでなく、これらの成分の有する機能を併せ持つことにより更に好ましい態様である。体温上昇により効果が向上することが期待され、また、経口摂取等する場合において爽やかである等の効果も有する。さらには、特に女性のPMSの症状の多くに対応することができる成分であるため、これらを含む女性用剤としても好適である。

- 20 ここで、女性の多くが冷え症に悩んでいること、さらには冷え性がPMSの大きな形態の一つであることから、さらに、冷え性以外のPMSに対しても効果を有する成分を配合することにより、女性用として好適な製剤とすることができる。

- 本発明は、中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、好ましくは中鎖脂肪酸トリグリセリドを含むし、さらに  
25 PMSに対し、その改善効果を有する成分を配合することにより女性用

剤を得ることができる。該PMSに対して改善効果を有する成分としては下記を例示することができるが、これに限定されるものではない。

上述の通り、γ-リノレン酸、ジホモ-γ-リノレン酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄等のミネラル塩類、ビタミンB 6、ビタミンE  
5 等のビタミン類、西洋オトギリ草、ベニバナ、サフラン、レモンバーム等の乾燥ハーブおよびそれらのエキス類からなる群より選ばれる1種または2種以上を配合することができる。これらを配合することによる、単に体温を上昇させるだけでなく、これらの成分の有する機能を併せ持つことにより更に好ましい態様である。体温上昇により効果が向上することが期待され、また、経口摂取等する場合において爽やかである等の効果も有する。さらには、特に女性のPMSの症状の多くに対応することができる成分であるため、これらを含む女性用剤としても好適である。この場合において、上記冷え性用剤等で例示されている体温上昇剤を配合することで、さらに好適とすることができる。

15 すなわち、本発明の好ましい形態としては、下記成分(A)(B)(C)を含むものを例示することができる。

(A) 中鎖脂肪酸および/または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル

(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジン  
20 ジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上からなる群より選ばれる1種または2種以上

(C) γ-リノレン酸、ジホモ-γ-リノレン酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄等のミネラル塩類、ビタミンB 6、ビタミンE等のビ  
25 タミン類、西洋オトギリ草、ベニバナ、サフラン、レモンバーム等の乾

燥ハーブおよびそれらのエキス類からなる群より選ばれる1種または2種以上

PMSは、1931年Frankにより初めて報告された月経（＝生理）の1週間程前に発症する身体的症状群、あるいは精神的症状群を指し示し、医学的には、「月経開始の3～10日前から始まる身体的、精神的症状で月経開始とともに減退ないし消失するもの」（日本産科婦人科学会、1990による）と定義されている。また、このPMSという名称は、月経前緊張症（＝Premenstrual Tension）とも表現されている。更には、月経前症候群、月経前緊張症といった医学的用語から受けるマイナス・イメージから女性が開放され、その症状のために医療の食い物にならず、ポジティブに捉えてセルフケアして行くことを提唱して月経前体験（＝Premenstrual Experience）等と、その他様々な表現がなされている。

PMSの代表的な症状としては、身体的症状では、下腹痛、下腹部張る、腰痛、乳房痛、乳房張る、肩凝り、頭痛、食欲増、肌荒れ、ニキビ、下痢、便秘等が挙げられ、精神的症状としては、イライラ、憂うつ、怒りっぽい、物事が面倒になる、人に暴言をはく、整理整頓したくなる、等が挙げられる。

また、こうしたPMSや月経中症状を有する閉経前の女性の数は非常に多く、症状の重さの程度の違いはあるが、閉経前の女性の過半数以上が何らかの症状を有しているものと推察されている。しかも、重度の患者になると日常生活そのものにも支障をきたし、職場、家族、友人関係等において潜在的な対人関係悪化の原因、さらには犯罪との関与も考えられている。また、女性の社会への進出が益々増加する中で、女性の労働生産性とPMSとの関係を指摘する学者もいる。

こうした状況の中で、症状を緩和、軽減し女性のQOL（＝Qual

ity of life) を向上させることは、大きな社会的課題であると考えられる。

〔実施例〕

以下の実施例は、中鎖脂肪酸トリグリセリドを有効成分とする油脂組成物が体温上昇を亢進させることを示すものであり、本発明をより具体的に説明するものであるが、本発明はそれらによって限定されるものではない。

〔実施例 1 UCP-2 の発現〕

体内に蓄積されている脂肪は、例えば、ホルモン感受性リパーゼの働きにより、遊離脂肪酸に分解される。該遊離脂肪酸はミトコンドリアにおいて燃焼することにより熱エネルギーに変換される。前記遊離脂肪酸を燃焼し熱エネルギーに変換するうえで大きな影響を及ぼすのが、該 UCP-2 である。UCP-2 はミトコンドリアを形成する膜上に発現する。UCP-2 は、ミトコンドリアを形成する膜の内外における化学反応を短絡的に結びつける特殊なチャンネルである。すなわち、UCP-2 は、ミトコンドリアの膜上で遊離脂肪酸について他の化学反応を短絡し、熱へと変化させる。したがって、UCP-2 の発現量が多いと遊離脂肪酸の燃焼がスムーズに行われる。該実施例は、ラットを用いて実験し、本発明の主たる成分である中鎖脂肪酸トリグリセリドの経口摂取が UCP-2 の発現に効果があることを確認したものである。

〔実験条件〕

6 週齢の Wistar 雄性ラットを 1 週間予備飼育した後、大豆油添加群、中鎖脂肪酸トリグリセリドを 100% 含有する油脂組成物添加群の計 2 群（各 20 匹）に分け、AIN93 標準食のシュークローズを全てコーンスターチに置換した実験食と水を自由に与えた。経時的に体重、摂餌量を測定し、6 週間飼育し、18 時間絶食後の各群のラットを屠殺

し、各部位のUCP-2の発現量の測定に供した。尚、測定部位は肝臓と副睾丸周囲脂肪組織とした。

[UCP-2の発現量の測定]

UCP-2の発現量測定は以下のように実施した。すなわち、測定するラットの各部位を摘出し、該各部位組織中の全RNAをIsogen (ニッポンジーン製) にてホモジナイズ後、クロロホルムおよびイソプロピルアルコールにて抽出し、全RNAを得た。分光光度計 (Gene Quant : ファルマシア製) にて濃度を測定後、M-MLV (プロメガ製) の逆転写酵素を添加し、付属の反応緩衝液、0.5mM dNTP (インビトロジェン製) および25μg/mlオリゴ(dT) 15プライマー (プロメガ製) 存在下で37℃、1時間反応させ、対応するcDNAを調整した。調整したcDNAを鋳型として、ラットUCP-2に対するプライマーを設定し、固形飼料 (ラボMRーストック : 日本農産製) を食べさせたラット該当組織のcDNA鋳型を基準品として、各群の各部位由来cDNA鋳型中のUCP-2発現量を定量PCR装置 (Light Cycler : ロシュ製) にて測定した。発現量 (%) は、数式1に示したように、β-アクチンの発現量に対する相対値で比較した。

20 <数式1>

$$\text{UCP-2発現量 (\%)} = (\text{ラットのUCP-2発現量} / \text{ラットの}\beta\text{-アクチン発現量}) \times 100$$

上記方法によってUCP-2発現亢進効果を評価した。その結果をUCP-2発現量 (%) として表1に示す。

&lt;表 1&gt;

	肝臓		副睪丸周囲脂肪	
	Average	S E M	Average	S E M
大豆油添加群	79.3	20.3	222.5	19.4
油脂組成物添加群	214.1	60.4	265.8	71.3
有意差	P<0.05		n. s.	

\* : M a n n - W h i t n e y U t e s t (両側検定)

上記方法によってUCP-2発現量を大豆油添加群と比較した結果、  
 5 表1に示されるように、油脂組成物添加群の方が大豆油添加群よりも肝臓で約2.7倍、副睪丸周囲脂肪で約1.2倍のUCP-2発現量の増加が認められた。このことより、中鎖脂肪酸トリグリセリドを有効成分とする油脂組成物が脱共役蛋白質発現亢進効果を有していることが明らかとなった。

#### 10 [実施例2 UCP-2の発現の測定]

実施例1と同様の目的、手法で、ラットの各部位のUCP-2の発現を測定した。ただし本実施例では測定前の絶食時間を6時間と18時間に分けた。また、測定個所を肝臓、副睪丸周囲脂肪、皮下脂肪とした。尚、前記UCP発現量は実施例1と同様の手法でおこなった。結果を表  
 15 2に示す。

&lt;表 2&gt;

絶食時間 (h)		肝臓	副睪丸周囲 脂肪	皮下脂肪
6 h	L C T	85.4±4.0	40.1±6.2	92.7±11.9
	M C T	78.0±6.0	47.0±11.5	244.0±44.7
18 h	L C T	41.8±0.4	107.8±22.4	199.8±36.3
	M C T	70.0±7.9	249.0±60.0	252.1±44.6

L C T : 大豆油添加群      M C T : 油脂組成物添加群

表より 6 時間絶食時では皮下脂肪が、18 時間絶食時では肝臓および  
5 副睪丸周囲脂肪において U C P - 2 が有意に発現していることがわかる。

[実施例 3 各部位における U C P - 2 発現量の比較]

体内で脂肪等が燃焼する場合、まず脂肪が燃焼し、次いで筋肉が燃焼  
する。本実施例は中鎖脂肪酸トリグリセリドを投与した場合の体内各部  
位の脂肪の燃焼態様を、投与しない場合のそれと比較検討したものであ  
10 る。調査は、各部位の U C P の発現量の経時変化を比較することにより  
行った。

[調査方法]

6 週齢の W i s t a r 雄性ラットを 1 週間予備飼育した後、大豆油添  
加群、中鎖脂肪酸トリグリセリドを 100% 含有する油脂組成物添加群  
15 の計 2 群 (各 20 匹) に分け、A I N 93 標準食のシュクロースを全  
てコーンスターチに置換した実験食と水を自由に与えた。経時的に体重、  
摂餌量を測定し、6 週間飼育した。その後、試験に供したラットを 6 時  
間絶食させ、各群のラットを屠殺し、各部位の U C P - 2 の発現量の測  
定に供した。結果を表 3 に示す。

&lt;表 3&gt;

絶食時間 (h)	UCP-2/UCP-2'		
	肝臓	副睾丸周囲 脂肪	皮下脂 肪
6 h	91.3	117.2	263.2

上記表は、大豆油添加群のラットと、中鎖脂肪酸トリグリセリド添加群のラットのUCP-2発現量を比較したもので以下の数式2により得  
5      られたものである。

&lt;数式 2&gt;

$$\text{表 4 の 値} = \text{UCP-2} / \text{UCP-2'} \times 100$$

UCP-2    : 油脂組成物添加群のラットのUCP-2

10      UCP-2' : 大豆油添加群のラットのUCP-2

上記表より以下のことがいえる。すなわち、油脂組成物添加群のラットは大豆油添加群のラットと比較して、明らかに皮下脂肪のUCP-2発現が増加している。すなわち、内蔵脂肪のUCP-2発現と比較して  
15      皮下脂肪のUCP-2発現増加が顕著であり、皮下脂肪脱共役蛋白質発現に効果があることがわかる。

#### [実施例 4    MCT含有量との影響調査]

中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)の摂取時の含有量の影響を調査するため、以下の実験をおこなった。6週齢のWistar雄性ラット  
20      を1週間予備飼育した後、大豆油添加群、中鎖脂肪酸トリグリセリドを100%含有する油脂組成物添加群および中鎖脂肪酸トリグリセリドを25%含有する油脂組成物添加群、の計3群に分け、6時間絶食後、体



重あたり乳化油脂 7500 mg/kg をゾンデを用いて強制的に経口投与した。投与 60 分後に各群のラットを屠殺し、肝臓の UCP-2 の発現量の測定に供した。結果を表 4 に示す。

5 <表 4>

ラット	UCP-2 の発現量
LCT	54.3±8.1
MCT	94.0±27.9
MIX25	162.8±27.9

LCT : 大豆油添加群

MCT : 油脂組成物添加群

MIX25 : MCT 25% 配合群

- 10 表より UCP-2 の発現量は MIX25 のラットがむしろ多くなっている。すなわち、摂取直後の肝臓の UCP-2 の発現量は MIX25 のラットが最も多く、ついで MCT 群であることがわかる。尚、UCP-2 の発現量の数値は実施例 1 と同様の手法により求めた。

[実施例 5 食餌性体熱産生能の比較]

- 15 8 週齢の Wistar 雄性ラットを 2 日以上、市販の固形飼料（ラボ MR ストック：日本農産製）で飼育し、18 時間絶食させた後、大豆油添加群、中鎖脂肪酸トリグリセリドを 100% 含有する油脂組成物添加群の計 2 群（各群 8 匹）に対し、5,000 mg/kg 体重の割合で、ゾンデを用いて強制経口投与した。その後、酸素消費量および二酸化炭素生成量が測定できる、小動物用代謝計測システム（MK-5000 R：室町機械製）内に入れ、酸素消費量および二酸化炭素生成量を投与後 6 時間まで測定した。得られたデータから 1 時間ごとの消費エネルギー
- 20

一量（安静時エネルギー消費量）を算出し、食餌性体熱産生能を比較した。

上記方法によって食餌性体熱産生効果を評価した。その結果を食餌性体熱産生量として表 5 に示す。

5

<表 5>

	大豆油添加群	油脂組成物 添加群
Pre	0.00	0.00
0-1時間まで	7.97	25.13**
1-2時間まで	7.69	14.75*
2-3時間まで	10.40	14.89
3-4時間まで	18.06	15.19
4-5時間まで	14.73	14.33
5-6時間まで	17.60	17.49

単位：cal/kg/min

検定：Mann-Whitney U-test（両側検定）

\*:  $p < 0.05$

\*\*:  $p < 0.01$

#### <食餌性体熱産生量>

- 10 上記方法により消費エネルギー量を求めた結果、0-2時間まで油脂組成物添加群で有意な食餌性体熱産生の増加が認められた。このことより、中鎖脂肪酸トリグリセリドを有効成分とする油脂組成物が食餌性体熱産生効果を有していることが明らかとなった。

#### [実施例 6 あたたまり感試験]

- 15 健常な成人女性 6 名に対し、大豆油もしくは中鎖脂肪酸トリグリセリドを有効成分とする油脂組成物が 10% 質量となるよう配合した乳化油脂を、どちらがどちらか分からないようにした状態で空腹時に服用させ、60 分後の体のあたたまり感を以下の基準で判定し、平均点で示した。試験は 2 回実施し、大豆油および油脂組成物のクロスオーバー試験

とした。

5点：服用前と比べ服用後に強いあたたまり感がある

4点：服用前と比べ服用後にあたたまり感がある

3点：服用前と比べ服用後にややあたたまり感がある

5 2点：服用前と比べ服用後になんとなくあたたまり感がある

1点：服用前と比べ服用後も同等である

なお、本試験は、ヘルシンキ宣言に準拠した形で行った。上記方法によってあたたまり感を評価した。その結果をあたたまり感として表6に示す。

10

<表6>

	大豆油添加群	油脂組成物添加群
被験者A	2	5
被験者B	3	4
被験者C	2	4
被験者D	3	5
被験者E	3	3
被験者F	2	4
平均点	2.5	4.2

15 上記方法によりあたたまり感を求めた結果、油脂組成物を服用した方が身体のアたたまり感が顕著であった。このことより、中鎖脂肪酸トリグリセリドを有効成分とする油脂組成物が食餌性体熱産生効果を有していることが明らかとなった。

#### [実施例7 錠組成物]

表7の配合比率にて、各物質をよく混合し、この混合物を打錠して一

錠 3 0 0 m g 錠組成物を得た。

<表 7 >

	中鎖脂肪酸トリグリセリド	6 0 . 0 m g
5	トウモロコシデンプン	1 4 . 5 m g
	結晶セルロース	1 2 5 . 0 m g
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	1 1 0 . 5 m g

[実施例 8 カプセル組成物]

- 10 表 8 の配合比率にて、各物質をよく混合したものを、カプセルに充填してカプセル組成物を得た。

<表 8 >

	中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 5 0 . 0 m g
15	乳糖	7 0 . 0 m g
	トウモロコシデンプン	3 8 . 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 m g

[実施例 9 散剤]

- 20 表 9 の配合比率にて、まず、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳糖をよく混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒する。これを乾燥後に製粒し、軟質無水ケイ酸を加えてさらによく混合して、散剤を得た。

## &lt;表 9&gt;

	中鎖脂肪酸トリグリセリド	200.0mg
	乳糖	791.0mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
5	軟質無水ケイ酸	5.0mg

## [実施例 10 ゲル軟膏]

表 10 に示す処方及び下記製法でゲル軟膏を調製した。

## 10 &lt;表 10&gt;

		(%)
	(1) カルボキシビニルポリマー	1.0
	(2) トリエタノールアミン	1.0
	(3) 1, 3-ブチレングリコール	10.0
15	(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	30.0
	(5) 精製水	残量

## (製法)

A. 成分 (1) 及び (3) ~ (5) を混合溶解する。

20 B. A に成分 (2) を加え、混合して均一にし、ゲル軟膏を得た。

## [実施例 11 乳液剤]

表 11 に示す処方及び下記製法で乳液を調製した

&lt;表 1 1&gt;

		(%)
	(1) ポリオキシエチレン (10 E. O.) ソルビタン モノステアレート	1. 0
5	(2) ポリオキシエチレン (60 E. O.) ソルビット テトラオレエート	0. 5
	(3) グリセリルモノステアレート	1. 0
	(4) ステアリン酸	0. 5
	(5) ベヘニルアルコール	0. 5
10	(6) スクワラン	8. 0
	(7) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	20. 0
	(8) 酢酸トコフェロール	1. 0
	(9) 防腐剤	0. 1
	(10) カルボキシビニルポリマー	0. 1
15	(11) 水酸化ナトリウム	0. 05
	(12) エチルアルコール	5. 0
	(13) 精製水	残量
	(14) 香料	適量

## 20 (製法)

A. 成分 (9) ~ (13) を加熱混合し、70℃に保つ。

B. 成分 (1) ~ (6) を加熱混合し、70℃に保つ。

C. BにAを加えて混合し、均一に乳化する。

D. Cを冷却後 (7)、(8) 及び (14) を加え、均一に混合して乳液

25 を得た。

[実施例 12 注射剤]

表 1 2 に示す配合比率にて、まず (1) を (2) によく混合した後、  
(3) を適量加えて全量 1 m l とし、注射剤を得た。なお、この溶液は、  
適当量の生理食塩水で希釈することにより投与することができる。

5     <表 1 2>

(1) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	2 0 0 . 0 m g
(2) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	2 0 0 . 0 m g
(3) 無水エタノール	適量

10     [実施例 1 3   清涼飲料]

表 1 3 に示す原料を均一に混合し、健康用飲料を得た。

<表 1 3>

	中鎖脂肪酸トリグリセライド	2 . 0 g
15	ハチミツ	1 5 . 0 g
	クエン酸	0 . 1 g
	d l - リンゴ酸	0 . 1 g
	D - ソルビトール液 (70%)	1 0 . 0 g
	安息香酸ナトリウム	0 . 1 g
20	香料	適量
	精製水	全量 1 0 0 g とする残余

[実施例 1 4   シリアル食品]

表 1 4 に示す配合比率にて混合したものを、加水、成型し、オープン  
25     で加熱乾燥して、球形状のシリアル食品を得た。

## &lt;表 1 4 &gt;

	中鎖脂肪酸トリグリセライド	1 5 . 0 g
	小麦粉	3 0 . 0 g
	脱脂大豆	1 8 . 5 g
5	小麦ふすま	1 5 . 0 g
	小麦胚芽	1 1 . 5 g
	グラニュー糖	1 0 . 0 g

## [実施例 1 5 食用調合油脂]

- 10 表 1 5 に示す配合比率にて、攪拌機を用いて溶解を行い、食用調合油脂を製造した。

## &lt;表 1 5 &gt;

	中鎖脂肪酸トリグリセライド	2 0 . 0 g
15	大豆油	8 0 . 0 g

## [実施例 1 6 マーガリン]

表 1 6 の原料を常法により混合し、コンビネーターを用い急冷混捏処理してマーガリンを得た。



## &lt;表 1 6 &gt;

	菜種油	2 2 . 0 g
	中鎖脂肪酸トリグリセライド	2 0 . 0 g
	菜種硬化油	4 2 . 0 g
5	水	1 4 . 0 g
	食塩	0 . 5 g
	レシチン	0 . 5 g
	モノグリセリド	0 . 4 g
	香料	適量
10	カロチン	微量

## 〔実施例 1 7 ドレッシング〕

表 1 7 の配合比率にて、まず大豆サラダ油、中鎖脂肪酸トリグリセライドを除く原材料を、攪拌機付きの加温可能な容器に投入し、プロペラ攪拌機を用いて 1 0 0 r p m で攪拌しながら品温が 9 0 ℃になるまで加熱し、品温を 9 0 ℃に保持しながら 2 5 分間攪拌を行った。その後、品温が 2 0 ℃になるまで冷却して大豆サラダ油、中鎖脂肪酸トリグリセライドと合わせてドレッシングを得た。

&lt;表 17&gt;

	水	46.6 g
	キサントガム	0.1 g
	果糖ぶどう糖液糖	5.0 g
5	食塩	5.0 g
	MSG	0.3 g
	米酢（酸度10%）	10.0 g
	こしょう	適量
	中鎖脂肪酸トリグリセライド	10.0 g
10	大豆サラダ油	22.0 g

## [実施例 18 マヨネーズ]

表 18 の配合比率にて、まず大豆サラダ油、中鎖脂肪酸トリグリセライド、加塩卵黄を除く原材料を、混合攪拌しながら90℃まで加熱し、

15 90℃に保持しながら25分間攪拌を行った。20℃まで冷却した後、大豆サラダ油、中鎖脂肪酸トリグリセライド、加塩卵黄を合わせて減圧下で攪拌し、マヨネーズを得た。

## &lt;表 18&gt;

	大豆サラダ油	45.0 g
	中鎖脂肪酸トリグリセライド	30.0 g
	水	8.4 g
5	砂糖	1.0 g
	グルタミン酸ナトリウム	0.3 g
	粉末マスタード	0.3 g
	食塩	1.0 g
	米酢	4.0 g
10	加塩卵黄	10.0 g

## 〔製造例 1〕

菜種白絞油（日清製油（株）製）80質量部と構成脂肪酸が質量比で  
カプリル酸／カプリン酸＝3／1であるMCT20質量部とを混合後、  
15 減圧下120℃で攪拌し、脱気および脱水処理を行った。これに触媒と  
してナトリウムメチラート0.1質量部を加え、120℃で30分間、  
ランダムエステル交換反応を行った。反応生成物を常法により水洗、乾  
燥後、脱色、脱臭して油脂組成物Aを得た。

## &lt;表 19&gt;

## [マーガリン]

	油脂組成物 A	39.0 g
	菜種硬化油	42.0 g
5	水	17.0 g
	食塩	0.5 g
	レシチン	0.5 g
	モノグリセリド	0.4 g
	香料	適量
10	カロチン	微量

上記表 19 に示す原料を常法により混合し、コンビネーターを用い急冷混捏処理してマーガリンを得た。

## 15 &lt;表 20&gt;

## [ドレッシング]

	水	46.6 g
	キサントガム	0.1 g
	果糖ぶどう糖液糖	5.0 g
20	食塩	5.0 g
	MSG	0.3 g
	米酢（酸度 10%）	10.0 g
	こしょう	適量
	油脂組成物 A	32.0 g

25

上記表 20 に示す配合比率にて、まず油脂組成物 A を除く原材料を、

攪拌機付きの加温可能な容器に投入し、プロペラ攪拌機を用いて100 rpmで攪拌しながら品温が90℃になるまで加熱し、品温を90℃に保持しながら25分間攪拌を行った。その後、品温が20℃になるまで冷却して油脂組成物Aと合わせてドレッシングを得た。

5

<表21>

[マヨネーズ]

	油脂組成物A	75.0 g
	水	8.4 g
10	砂糖	1.0 g
	グルタミン酸ナトリウム	0.3 g
	粉末マスタード	0.3 g
	食塩	1.0 g
	米酢	4.0 g
15	加塩卵黄	10.0 g

上記表21に示す配合比率にて、まず油脂組成物A、加塩卵黄を除く原材料を、混合攪拌しながら90℃まで加熱し、90℃に保持しながら25分間攪拌を行った。20℃まで冷却した後、油脂組成物A、加塩卵黄を合わせて減圧下で攪拌し、マヨネーズを得た。

20

本発明の体温上昇剤を用いることで肥満抑制等の効果を得ることができ、また、体温上昇の効果を得ることができる。さらに、該機能を強化することでより効果的な冷え性改善剤等を得ることができ、また、これを一機能として活用することより様々な用途に使用することができ、

25 様々な人々を対象とした製剤、外用剤、飲食物等を設計することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤。
- 5 2. 前記中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの脂肪酸残基の炭素数が6から12である請求項1に記載の体温上昇剤。
3. 前記脂肪酸がカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、及びラウリン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上を有効成分とする請求項
- 10 1または2に記載の体温上昇剤。
4. 中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇剤。
5. 前記中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの脂肪酸残基の炭素数が6から12である請求項4に記載の体
- 15 温上昇剤。
6. 前記脂肪酸がカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、及びラウリン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上を有効成分とする請求項
- 4または5に記載の体温上昇剤。
7. さらに高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リ
- 20 ノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、及び下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる1種または2種以上のものを含有することを特徴とする請求項1から6のいずれか1項に記載の体温上昇剤。
- 25 8. さらにビタミンB群、ビタミンE、レシチン、ミネラル、及びハーブからなる群より選ばれる1種または2種以上を含有することを特徴と

する請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の体温上昇剤。

9. (A) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、及び、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上を含有することを特徴とする冷え性用剤。

10. (A) 中鎖脂肪酸トリグリセリド、及び、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、及び下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上を含有することを特徴とする冷え性用剤。

11. (A) 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステル、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、黒五類、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上、及び、(C)  $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ $\gamma$ -リノレン酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄、ビタミン B 6、ビタミン E、西洋オトギリ草およびこのエキス、ベニバナおよびこのエキス、サフランおよびこのエキス、並びにレモンバームおよびこのエキスからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上を含有することを特徴とする女性用剤。

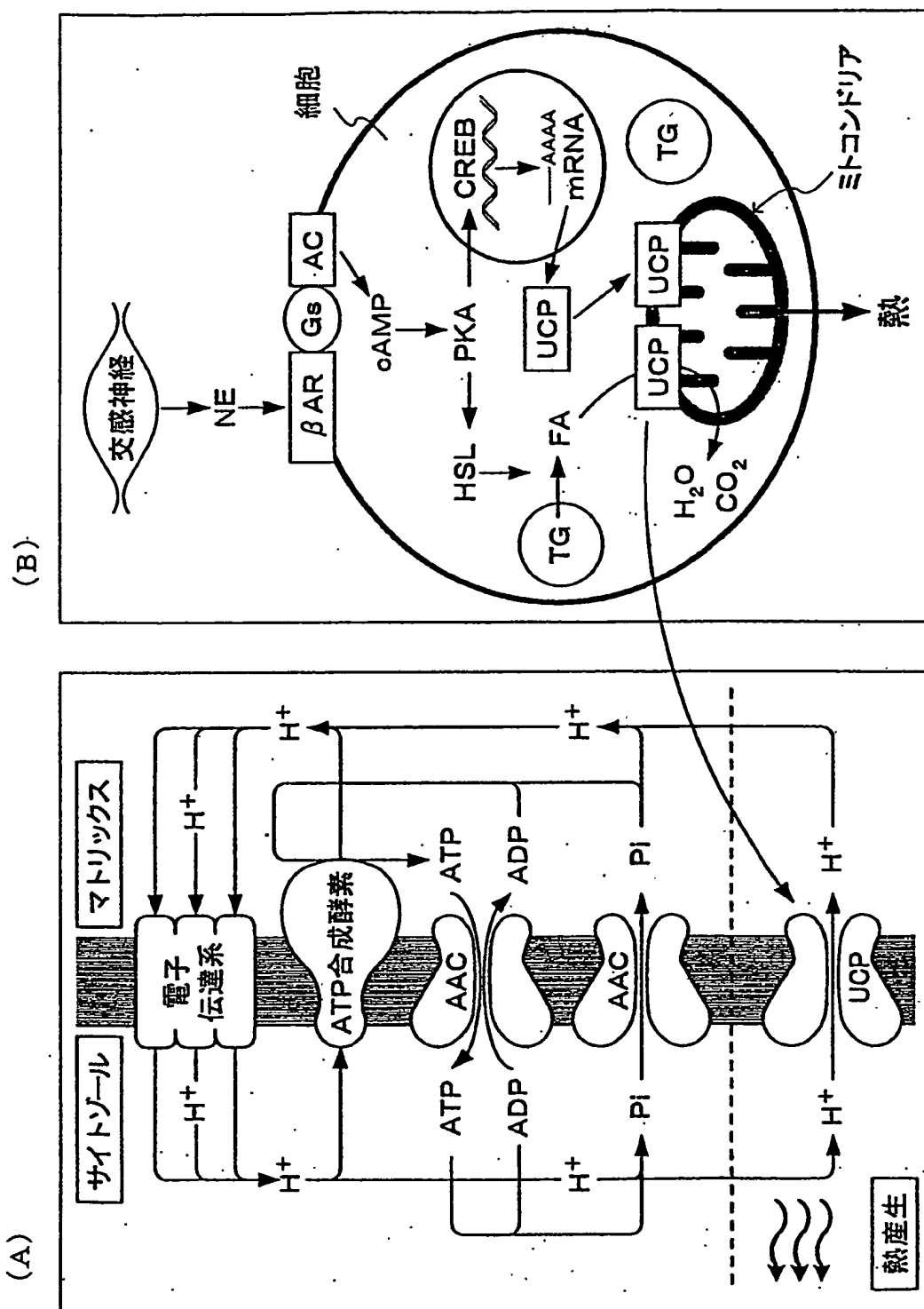
12. (A) 中鎖脂肪酸トリグリセリド、(B) 高度不飽和脂肪酸またはこれを含む脂肪酸エステル、共役リノール酸またはこれを含む脂肪酸エステル、カプサイシン類、チアゾリジンジオン誘導体、アザミ属植物、

黒五類、及び下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチドからなる群より選ばれる１種または２種以上、及び、(C) γーリノレン酸、ジホモγーリノレン酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、鉄、ビタミン B 6、ビタミン E、西洋オトギリ草およびこのエキス、ベニバナおよびこのエキス、サフランおよびこのエキス、並びにレモンバームおよびこのエキスからなる群より選ばれる１種または２種以上を含有することを特徴とする女性用剤。

13. 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇用油脂組成物。
- 10 14. 中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを有効成分とする体温上昇用油脂組成物。
- 15 15. 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有する体温上昇用飲食物。
16. 中鎖脂肪酸トリグリセリン脂肪酸エステルを含有する体温上昇用飲食物。
17. 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とする体温上昇剤原料。
18. 中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とする体温上昇剤原料。
- 20 19. 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルを体温上昇剤として使用する方法。
20. 中鎖脂肪酸トリグリセリドを体温上昇剤として使用する方法。
21. 中鎖脂肪酸および／または中鎖脂肪酸を含むグリセリン脂肪酸エステルの体温上昇剤の製造のための使用。



第1図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02442

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/23, 31/165, 31/20, 31/355, 31/426, 31/4415, 31/661, 33/06, 33/26, 33/30, 35/78, 38/16, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 43/00, A23D9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/23, 31/165, 31/20, 31/355, 31/426, 31/4415, 31/661, 33/06, 33/26, 33/30, 35/78, 38/16, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 43/00, A23D9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), Medline (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-29967 A (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), 29 January, 2002 (29.01.02), Claims; Par. Nos. [0017], [0059], [0068]; table 1 (Family: none)	1-4, 8, 13-18, 21 7, 9-12 5, 6
Y	JP 2001-64171 A (Kao Corp.), 13 March, 2001 (13.03.01), Claims; Par. Nos. [0006], [0009], [0011] (Family: none)	1-3, 13, 15, 17, 21 7, 9, 11
Y	JP 2001-139485 A (Kao Corp.), 22 May, 2001 (22.05.01), Claims (Family: none)	7, 9-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 April, 2003 (02.04.03)

Date of mailing of the international search report  
15 April, 2003 (15.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02442

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-81026 A (Director General of National Institute of Health and Nutrition for Ministry of Health and Welfare), 27 March, 2001 (27.03.01), Claims (Family: none)	7, 9-12
X	GB 2084172 A (Roussel Uclaf), 07 April, 1982 (07.04.82), Claims & JP 57-91915 A & US 4407821 A	15-18
P, X	JP 2002-302441 A (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), 18 October, 2002 (18.10.02), Claims (Family: none)	1-18, 21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02442

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19, 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 19, 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/23, 31/165, 31/20, 31/355, 31/426, 31/4415, 31/661, 33/06, 33/26, 33/30, 35/78, 38/16, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 43/00, A23D9/00		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/23, 31/165, 31/20, 31/355, 31/426, 31/4415, 31/661, 33/06, 33/26, 33/30, 35/78, 38/16, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 43/00, A23D9/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), Medline (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	JP 2002-29967 A (日清製油株式会社) 2002.01.29、 【特許請求の範囲】、第【0017】段落、第【0059】段落、 第【0068】段落、表1 (ファミリーなし)	1-4, 8, 13-18, 21 7, 9-12 5, 6
X Y	JP 2001-64171 A (花王株式会社) 2001.03.13、【特 許請求の範囲】、第【0006】段落、第【0009】段落、第 【0011】段落 (ファミリーなし)	1-3, 13, 15, 17, 21 7, 9, 11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02.04.03		国際調査報告の発送日 15.04.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-139485 A (花王株式会社) 2001.05.22、 【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	7,9-12
Y	JP 2001-81026 A (厚生省国立健康・栄養研究所長) 2001.03.27、【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	7,9-12
X	GB 2084172 A (Roussel Uclaf) 1982.04.07、CLAIMS & JP 57-91915 A & US 4407821 A	15-18
P, X	JP 2002-302441 A (日清製油株式会社) 2002.10. 18、【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	1-18, 21

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19, 20 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 19 及び 20 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                                  は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                                  は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。